

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer)

Zeitliche Analyse der motorischen Vorgänge am Choledochusendstück beim Hunde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von

Omar Aziz

aus Nainital, Indien

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr.med.Otto H. Gauer)

Zeitliche Analyse der motorischen Vorgänge
am Choledochusendstück beim Hunde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Omar Aziz

aus Nainital, Indien

Dekan: Prof.Dr.med. Hugo G a s t e i g e r
Referent: Priv.Doct.Dr.med. Franz-Josef H a b e r i c h
Korreferent: Prof.Dr.med. Karl Julius U l l r i c h



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Promoviert am: 14. Mai 1964

Einleitung

Verfolgt man die Literatur, die in den Zwanzigerjahren über die Gallenwegemotorik geschrieben worden ist, so ist die Überzeugung berechtigt, daß man zu keiner endgültigen These gekommen ist, die eine einigermaßen universelle Zustimmung gefunden hätte. Trotz dieses Sachverhalts ist es um die Physiologie der Gallenwege stumm geworden. Man lese nur die polemisierende Arbeit von B l o n d (1932), um sich ein Bild darüber zu machen, wie weit die Ansichten auseinander gehen. In dieser Arbeit ist jedoch eines auffällig: Die Untersuchungen McMasters und Elmans (1926) an ihrer eleganten "altercursive intubation" des Choledochus finden nicht genügende Würdigung. Doch gerade diese Versuchsanordnung reizt 1959-60 Haberich und Wittke, denen sie als geeignetste für moderne Untersuchungsmethoden erscheint, die Gallenwegsstudien wieder aufzunehmen.

In der vorliegenden Arbeit wird die beim Kaninchen bewährte Methodik Haberichs unverändert für Versuche an Hunden übernommen. Die Untersuchungen konzentrieren sich jedoch in der Hauptsache auf Vorgänge im duodenalseitigen Schenkel des Choledochus. Somit steht der Sphincter Oddi und die Duodenalmuskulatur im Mittelpunkt der Betrachtung.

Daß das Duodenalende des Choledochus eine Rolle beim Gallenentleerungsmechanismus spielt, wird von der Überwiegenden Mehrzahl der Autoren anerkannt, obwohl Blond zum Beispiel dies weitgehend bestreitet. Nur hinsichtlich der Art und Weise dieses Einflusses gibt es Meinungsverschiedenheiten seit der Beschreibung des nach ihm genannten Sphincter durch Oddi (1887). Es geht hierbei um die Frage, ob man dem Sphincter Oddi eine von der Duodenalmuskulatur unabhängige Funktion zuzusprechen habe oder nicht. Seitdem Meltzer (1917) das Gesetz der reziproken Innervation von Sherrington auch auf Gallenblase und Sphincter Oddi angewandt wissen will, fehlt es nicht an Versuchen, diese Unabhängigkeit zu bejahen (Mann und Higgins 1927) oder abzulehnen (Barget 1925). Eine Mittelstellung nimmt Lueth (1931) ein, der zwar eine gewisse Selbständigkeit des Sphincter

anerkennt, ihn dennoch als eng mit der Duodenalmotorik gekoppelt sieht. Schon auf Grund des schrägen Verlaufs der Pars intramuralis choledochi, die bei manchen Tierarten fast ebenso lang ist wie die Pars extramuralis, wird der Einfluß der Duodenalmotorik wohl unbestreitbar sein. Schreiber (1944) nennt die Muskulatur des Choledochusendstückes beim Menschen "Muskulus complexus papillae duodeni" und bringt somit die innige Verknüpfung der Duodenalmuskulatur mit dem Sphincter auch in der Bezeichnung zum Ausdruck, obwohl Helly (1900) - ebenfalls am Menschen - beide Muskelkörper weitgehend bindegewebig voneinander abgesetzt sieht.

Nachdem Haberich und Wittke einwandfrei bewiesen, daß die Duodenalmotorik den Gallenabfluß periodengetreu moduliert, wird im folgenden zu zeigen sein, daß dies auch bei Hunden zutrifft. Darüber hinaus soll insbesondere eine genaue zeitliche Analyse von Fluß- und Druckschwankungen der Galle vorgenommen werden, um allgemeine Gesetzmäßigkeiten in den periodischen Funktionen von Darm und Choledochusendstück aufzudecken.

Methodik

Als Versuchstiere werden drei junge, ausgewachsene Bastardhunde verwendet, deren Gewicht 8-10 kg beträgt. Narkose: Nach Megaphen-Atosil Praemedikation (je 25 mg), Evipan - Narkose; Intubation; Lachgas, Sauerstoff, Äther, Laparatomie. Freilegen des Choledochus, Einbinden abgewinkelter Plexi - glaskanülen, die miteinander verstiftet und ligiert werden. (Abb.1). Die auf diesen Plexi glaskanülen aufgesetzte PVC-Schlinge von 2,5 mm Innendurchmesser wird durch transabdominale Knöpfe aus Kunststoff nach außen geleitet und zunächst offen gelassen, um die normale Choleresse abzuwarten. Verfärben sich die sterilen Gaze-Zellstoffplatten, in die die offene Schlinge eingebettet worden ist, so kann hieran der Zeitpunkt des einsetzenden Gallenflusses erkannt und festgelegt werden. Dieser liegt anfangs am zweiten Tag post operationem. Bei den später operierten Hunden setzt der Galle -

fluß bereits am ersten Tag wieder ein bzw. wird durch die Operation gar nicht unterbrochen.

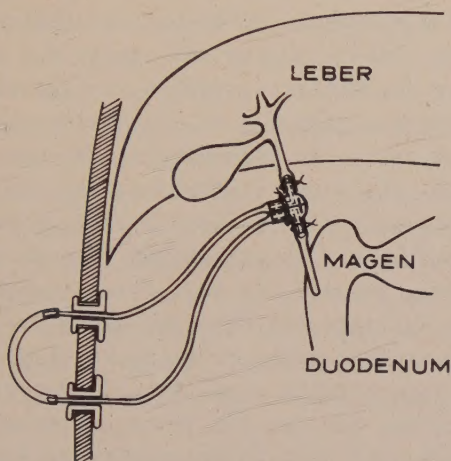


Abb.1: Schematische Darstellung des Operationsergebnisses nach Anlegen der Choledochus-schlinge beim Hund.

Wenn nach täglichem Verbandswechsel und Messung des Sphinktergrundwiderstandes (s.Ergebnisse) die Galle goldgelb ist und der genannte Widerstand etwa 60 mm Wasser beträgt, dann wird die Schlinge geschlossen und mittels einer Metallpelotte gegen die Angriffslust - diese kann sich bis zur Selbstverstümmelung steigern! - der Tiere gesichert. Durch tägliche Reinigung mit Alkohol und Einstreuen von antibakteriellen Pudern wird versucht, die Austrittsstelle der Schläuche vor Sekundärinfektion zu schützen.

Erfahrungsgemäß erholen sich die Tiere nach der Operation sehr schnell und sind etwa nach einer Woche versuchsbereit. Schon am 2. oder 3. Experimentiertag hat sich das Tier, dank einer Belohnungstaktik, an die Manipulationen gewöhnt und läßt auch die manchmal stundenlangen Messungen geduldig und ohne Störungen an sich vornehmen.

Fluß-Messung: Die Auslenkung eines Pendels im Flüssigkeitsstrom dient als Maß für die Flußgeschwindigkeit der Galle. Das Spannband dieses Pendels trägt einen kleinen Spiegel, der entsprechend den Auslenkungen, einen auf ihn gerichteten Lichtstrahl ablenkt. Dieser Lichtstrahl kommt von einem feinen Spalt, der über den Spiegel, optisch korrigiert, auf einer Opalglasscheibe (Überfangglas 0,3 mm) abgebildet wird. Hinter der Opalglasscheibe steht ein Sekundärelektronenvervielfacher (SEV, Type 831 RCA). Damit nun die Photoströme des SEV direkt und linear proportional der zu messenden Flußgeschwindigkeit werden, ist unmittelbar vor der erwähnten Glasscheibe eine Schablone angebracht, bei der die Form ihres Ausschnitts derart konstruiert worden ist, daß die oben gestellte Forderung von der linearen Beziehung zwischen Flußgeschwindigkeit und Photostrom tatsächlich erfüllt wird. (S. Abb.2). Wie die Abbildung zeigt, wird die Nullage des Lichtspaltes auf der Schablone so eingestellt, daß auch entgegengesetzte Pendelausschläge (Rückflüsse!) registriert werden können. Auf diese Art und Weise ist es möglich, durch Integration der registrierten Flußkurven (Planimetrie) eine Angabe über die Flußmengen zu machen.

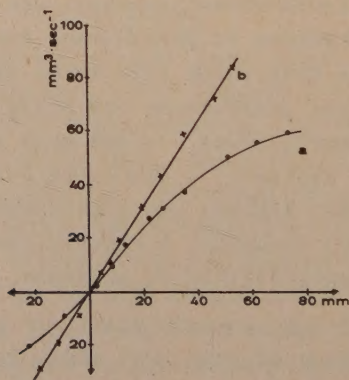


Abb.2: Eichkurve zur Beziehung zwischen Photostrom des SEV RCA 831 A und Flußgeschwindigkeit einer durch ein Strompendel fließenden Flüssigkeit. Abszisse: Ausschlaghöhe des Registriergerätes. a = Schablonausschnitt dreieckförmig; b = korrigierte Form des Schablonausschnittes.

Die Druckmessung erfolgt mit Hilfe einer elektronischen Drucksonde, die mit Dehnungsmeßstreifen arbeitet. (Statham strain-gauge, Atlas-Verstärker).

Die Ausgangsspannungen der Atlas-Sonde und des SEV werden mittels geeigneter Widerstände an die Gleichstromeingänge eines Direktschreibers (Modell Schwarzger) angepaßt. Die Empfindlichkeit kann sowohl anhand der Widerstände als auch am Apparat selbst geändert werden. Um das Erscheinen der raschen Strompendelausschläge auf das Registriergerät zu verhindern, die durch die Bewegungen des Tieres verursacht werden, wird der SEV-Ausgang durch einen Kondensator von mehreren F "geschuntet." Es wird sorgfältig geerdet! Es muß noch darauf hingewiesen werden, daß die Lichtquelle der Spaltlampe durch Anschluß an eine gepufferte Batterie äußerst konstant brennt, weil sonst nichtvorhandene Flüsse vorgetäuscht werden könnten.

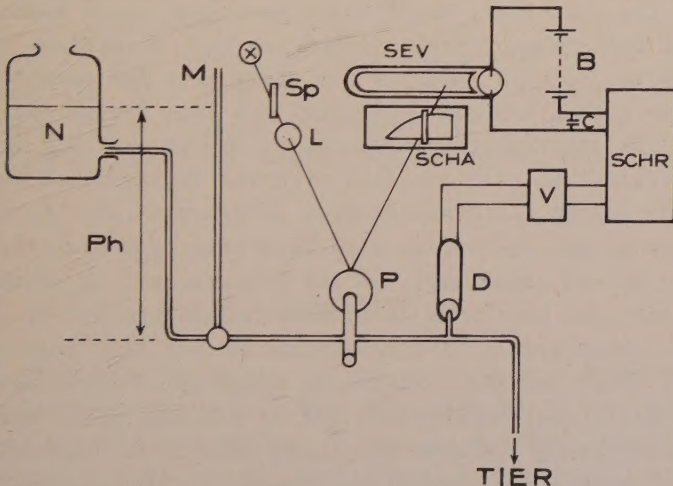


Abb.3: Versuchsanordnung zur fortlaufenden Registrierung von Druck und Fluß in der Choledochus-schlinge des Hundes. N = Niveaugefäß; M = Manometer; Sp = Lichtspalt; L = Linse; P = Flußpendel; SCHA = Schablone; B = Spannungsquelle für den SEV; C = Dämpfungskondensator; D = Drucksonde; V = Verstärker; SCHR = Registriergerät; Ph = Einflußdruck.

Abbildung 3 zeigt die gesamte Versuchsanordnung. Das Niveaugefäß ist über Glasverbindungsstücke (2,5 Innendurchmesser) mit dem darmseitigen Schenkel der Choledochus - schlinge verbunden. Als Einlaufflüssigkeit dient sterile Warmblüterringerlösung. Der Einlaufdruck dieser Flüssigkeit kann durch Heben und Senken des Gefäßes variiert werden.

Bei den Versuchen stehen die Hunde auf der Grundplatte eines Rahmengestells, das in der Art der bekannten Untersuchungsgestelle nach Pavlow konstruiert ist. Eine lose anliegende breite Bauchbinde, die an den oberen Querbalken des Gestells befestigt wird, erlaubt den Tieren zwar ein freies,unbeeinflusstes Stehen, verhindert jedoch umfangreichere Bewegungen. Durch eine Hydraulik kann der Tisch so gehoben werden, daß die Austrittsstellen der Schlinge vom Hund auf gleicher Höhe mit den Anschlüssen der Apparatur liegen. Somit haben wir einen Bezugspunkt für die Druckmessung festgelegt, der gestattet, wiederholte Messungen unter annähernd gleichen Bedingungen durchzuführen und ihre Ergebnisse zu vergleichen. Vor dem Anschluß der Tiere wird das Anzeige - gerät der Atlassonde auf 0 justiert und eine Druckeichung auf dem Registrierpapier vorgenommen. Zuerst wird das ganze System blasenfrei gefüllt. Dann wird der Einflußdruck durch Heben und Senken des Niveaugefäßes so eingestellt, daß der Sphincter gerade überwunden wird (Sphincterwiderstand!). Nun wird der Zulauf abgeklemmt und der Druckverlauf im distalen Choledochus des seit etwa 18 Stunden nüchternen Tieres registriert. Anschließend wird der Druck und der Fluß registriert, wobei der Einflußdruck so eingestellt wird, daß die Flußgeschwindigkeitsänderungen gut zu erkennen sind. Während der Registrierung bekommen die Hunde jetzt eine Fleisch-Reis-Mahlzeit, welche sie gewöhnlich innerhalb 5 Minuten verzehren. Anschließend wird die Registrierung des Flußverhaltens noch weitere 15 Minuten fortgesetzt. Außerdem ist dann noch in verschiedenen Zeitabständen nach dem Fressen das Verhalten des Sphincterwiderstandes sowie des Druck- und Flußverlaufes registriert worden.

Kritik der Methode

Ein Nachteil der Versuchsanordnung ist der relativ lange Weg, den die Galle außerhalb ihrer natürlichen Strombahn (ca. 30 cm) nehmen muß. Bei den Einlaufversuchen spielt das jedoch keine Rolle, da der Einlaufdruck ja sowieso vom Experimentator diktiert wird und nur die relativen Werte interessieren. Ein etwaiger Druckabfall - bedingt durch die Widerstandsverhältnisse im Zulaufsystem - kann bei der geringen Lineargeschwindigkeit der Flüssigkeit in diesen Röhren völlig vernachlässigt werden, da er kleiner als 1 mm Wasser ist. Ein weiterer Nachteil könnte sein, daß Ringerlösung statt Galle benutzt wird. Benutzt man jedoch Galle zu diesen Versuchen oder registriert an der intakten Schlinge, so lassen sich keine prinzipiellen Unterschiede im Verhalten von Druck und Fluß gegenüber der bei diesen Versuchen verwendeten Ringerlösung feststellen. Um jedoch die zunächst unkontrollierbaren Einflüsse einer etwaigen Gallenblasenmotorik und einer ungleichmäßigen Gallensekretionsrate der Leber auszuschalten, sind alle vorliegenden Untersuchungen über die Motorik des Choledochusendstückes bei offener Schlinge ausschließlich an ihrem darmseitigen Schenkel vorgenommen worden.

Ergebnisse

Wie beim Kaninchen, so können auch beim Hund während der Operation keinerlei Bewegungsvorgänge an der Gallenblase oder am Choledochus beobachtet werden. Auch die Darmbewegungen sind bei den nüchternen Tieren relativ selten zu sehen. Ist jedoch eine Kontraktionswelle im Bereich des Duodenus vorhanden und erreicht auch die von außen gut sichtbare Einmündungspapille des Choledochus, so sieht man sehr deutlich, wie sich ein umschriebener Darmbezirk von etwa Kleinfingernagelgröße gleichzeitig kontrahiert, dabei erblaßt und die Darmserosa in viele winzig kleine Fältchen kräuselt.

Wenn man mit der oben beschriebenen Infusionsapparatur Ringerlösung über den distalen Schenkel der Choledochus - schlinge in das Duodenum einfließen lassen will, muß hierbei zunächst ein bestimmter hydrostatischer Druck angelegt werden, um den stets vorhandenen Widerstand des Choledochusendstückes (Pars intramuralis des Choledochus und Sphincter Oddi) zu überwinden. Die Größe dieses hydrostatischen Druckes wollen wir als "Grundwiderstand" bezeichnen. Wie sich zeigt, ist der Grundwiderstand sehr stark vom Ernährungszustand des Tieres abhängig. Tabelle I enthält die Grundwiderstands - werte für Tiere im nüchternen Zustand (12-18 Stunden nüch - tern) und 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme. Hierbei ist ganz deutlich und ohne statistische Hilfe zu erkennen, daß die Grundwiderstandswerte nach Nahrungsaufnahme auf etwa die Hälfte der Nüchternwerte abgefallen sind. Dieses Verhalten kann nur durch eine entsprechende Änderung des Muskeltonus am Choledochusendstück hervorgerufen worden sein. Der Über - gang von den hohen Nüchternwerten zu den niedrigeren Werten nach Nahrungsaufnahme erfolgt nicht immer in gleicher Weise. Meistens kommt es während der Erwartung des Fressens zu einem plötzlichen Druckabfall, der jedoch nur wenige Minuten anhält. Im weiteren Verlauf steigt dann der Druck gewöhn - lich vorübergehend auf relativ hohe Werte, um dann langsam im Verlaufe von etwa 10 bis 15 Minuten wieder abzufallen. Auch vier Stunden nach dem Fressen liegen die Grundwiderstands - werte noch etwa auf derselben Höhe, wie diejenigen 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme. Diese eben geschilderten Schwankungen der Grundwiderstandswerte sind jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht weiter im einzelnen analysiert worden.

	12-18 Stunden nüchtern	30 Min.nach dem Fressen
Mittelwert aus 10 Messungen	137	63
Schwankung	100-160	40-80

Tabelle I

Grundwiderstandswerte des Sphincter
Oddi des Hundes (mm H₂O)

Bei allen weiteren Experimenten liegt der hydrostatische Druck des Niveaugefäßes um etwa 10 bis 20 mm Wasser über dem aktuellen Grundwiderstandswert, so daß sich ein geringer Fluß einstellt. Es zeigt sich, daß die Flußkurve eine deutliche Periodik aufweist, wobei die Dauer einer Flußperiode etwa 13 sec beträgt. Nach dem Fressen ist diese Flußperiodik besonders deutlich. (S. Abb.4). Die in der Abbildung 4 deutlich sichtbaren Schwankungen höherer Frequenz sind streng atem-synchron. Die durch die Zwerchfellbewegungen verursachten intraabdominellen Druckschwankungen wirken sich offenbar in entsprechenden Schwankungen des intraduodenalen Druckes aus, so daß sie sich während der Flußperiode gegen den angelegten hydrostatischen Druck auswirken können.

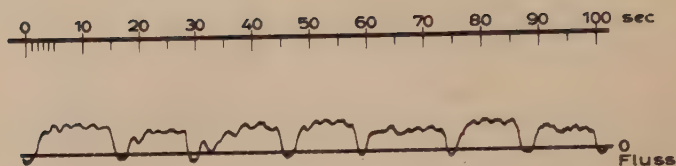


Abb.4: Änderungen der Flußgeschwindigkeit durch den distalen Choledochus eines Hundes 10 Minuten nach dem Fressen während einer Infusion von Ringerlösung.
Oben: Zeitmarkierung (Sek.).
Einlaufdruck ca. 150 mm H₂O.

Die Ursachen der rhythmischen Flußschwankungen mit einer Periodendauer von 13 sec können, wie oben im Falle der Grundwiderstandswerte, wieder nur auf eine entsprechende Motorik der glatten Muskulatur am Choledochusendstück zurückgeführt werden. Daß es sich hierbei um echte Kontraktionen und nicht um langsam ablaufende Tonusschwankungen handelt, geht auch sehr deutlich daraus hervor, daß die Unterbrechung der Flußphase innerhalb von 1 bis 2 sec vollzogen wird und sogar zu einer Flußumkehr (Rückflüsse) zwischen den einzelnen Flußperioden führt. (Lage der Fußpunkte der Flußkurve unterhalb der Nulllinie!). Bei einer gleichzeitigen Registrierung von Druck und Fluß zeigen beide Größen erwartungsgemäß ein gegensätzliches Verhalten. (S. Abb.11).

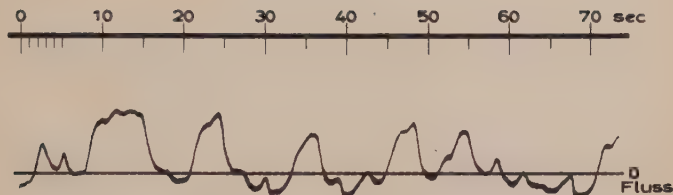


Abb.5: Änderungen der Flußgeschwindigkeit durch den distalen Choledochus eines 15 Stunden nüchternen Hundes während einer Infusion von Ringerlösung. Oben: Zeitmarkierung (Sek.) Einlaufdruck ca.150 mm H₂O.

Wie die Grundwiderstandswerte, so ist auch das Verhalten der Druck- und Flußperiodik je nach dem Ernährungszustand des Tieres sehr unterschiedlich. (S.Abb.5). Im Nüchtern-Zustand fehlen die regelmäßigen Flußperioden, wie wir sie nach dem Fressen (Abb.4) bereits kennengelernt haben. Eine Volumen - integration der Flüsse würde hier ein wesentlich geringeres Strom-Zeitvolumen ergeben als das nach Fütterung. Es überwiegen ganz deutlich die Phasen langdauernder Rückflüsse (Kursenverlauf unter der Nulllinie in Abb.5).

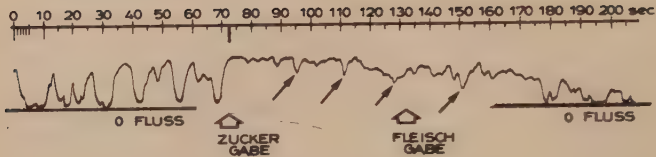


Abb.6: Änderungen der Flußgeschwindigkeit durch den distalen Choledochus eines nüchternen Hundes vor und während des Fressens. Einlaufdruck ca. 150 mm H₂O.

Oben: Zeitschreibung (Sek.)

Markierung = Beginn der Fütterung.

Pfeile: s. Text.

Sofort bei Freßbeginn, ja schon bei der bloßen Antizipation der Nahrung, tritt ein Ereignis ein, das in der Abbildung 6 besonders eindrucksvoll zu sehen ist.

Bei diesem Experiment frißt das nüchterne Tier an der Stelle des ersten Pfeils ein Stück Würfelzucker und kurze Zeit darauf eine Mahlzeit aus Fleisch und Reis.

Wie die Kurve zeigt, treten bereits vor dem ersten Fressen drei typische Flußperioden auf. Während dieser Zeit hat das Tier bereits "gewußt", daß ihm Zucker gereicht wird; denn die Gabe von Zuckerstücken gehört mit zu der eingangs erwähnten Belohnungstaktik, in deren Verlauf dem Tier der Standort der Zuckerdose "bekannt" geworden ist. Aber schon etwa 4 sec vor Beginn des eigentlichen Fressens setzt ein starker Fluß ein, der fast 2 Minuten dauert und zwischendurch nur vorübergehend, aber wiederum in regelmäßigen Zeitabständen, etwas vermindert wird. (S. die Hinzeigepfeile in der Abbildung). Die Schnelligkeit, mit welcher dieses Ereignis bei Freßbeginn eintritt, läßt vermuten, daß es sich hierbei wahrscheinlich um einen zentralnervösen oder neurohumoralen Vorgang handelt, der den

Tonus der Muskulatur am Choledochusendstück sehr stark herabgesetzt, so daß die zwar noch vorhandenen rhythmisch auftretenden Reize keine komplette Kontraktion mehr hervorrufen können. Erst allmählich - im Mittel etwa 7 Minuten nach dem Fressen - tritt eine regelmäßige Flußperiodik wie in Abb.4 auf.

Im folgenden soll nun eine zeitliche Analyse der Dauer dieser Fluß- bzw Druckperioden in verschiedenen Zeitabständen nach dem Fressen (verschiedene Verdauungsphasen) vorgenommen werden. Es fällt zunächst auf, daß die Druckzacken oft in Zweier-, ja Dreier- und Vierergruppen auftreten. Vernachlässigt man diese Verdoppelungen vorerst und mißt die Zeitabstände zwischen korrespondierenden Punkten von Gruppen, so kommt man auf einen bestimmten, sich häufig wiederholenden Zeitabstand. Dazwischen wiederholen sich auch Perioden von geringerer Dauer. Das kommt in der Abbildung 9 sehr deutlich zum Ausdruck. Die Druckzacken haben jeweils die dort angegebenen Abstände in Sekunden. Die in der Abbildung angeführten Zahlen bezeichnen die Zeitabstände der als korrespondierend angenommenen Druckgipfel. Auf der Flußkurve der Abb. 4 haben die Flußberge eine Periodendauer von ca.16 bzw. 13 sec.

Die Häufigkeitsverteilung einer solchen Messung der Periodendauer kurz nach dem Fressen ist in Abb.7 wiedergegeben. Die Werte sind aus mehreren Kurven desselben Hundes entnommen; denn nur so hat man die Gewähr, genügend Werte im höheren bzw. im niedrigeren Bereich zu erhalten. Die Streuung wird naturgemäß entsprechend größer sein, als wenn man nur Werte einer einzigen Kurve nehmen würde. Dennoch finden sich ausgesprochene Häufungen bei Periodendauern von 10, 13 und 16 sec. Die Meßgenauigkeit ist hierbei mit $1/3$ sec als ausreichend anzusehen. Das Diagramm der Abbildung 7 ist so gewonnen worden, daß aus jeder Kurve desselben Hundes, die 10 bis 60 Min.nach dem Fressen geschrieben worden ist, etwa die gleiche Anzahl von Meßwerten aus jedem Periodenbereich entnommen wurde. Es stellt somit eine Häufigkeitsverteilung innerhalb der Periodenbereiche dar, nicht aber die Häufigkeitsverteilung der tatsächlich während einer einzigen fort-

laufenden Messung vorkommenden Perioden. Die Mittelwerte in den Bereichen 9-11, 12-14 und 15-17 sec sind: 9,99, 12,95 und 15,85 sec. Sigma beträgt für diese Werte jeweils: $\pm 0,51$ (5,1%); $0,475$ (3,67 %); $0,41$ (2,6%). Die Zwischenwerte bleiben wegen ihrer Seltenheit und der Meßfehlermöglichkeiten unberücksichtigt.

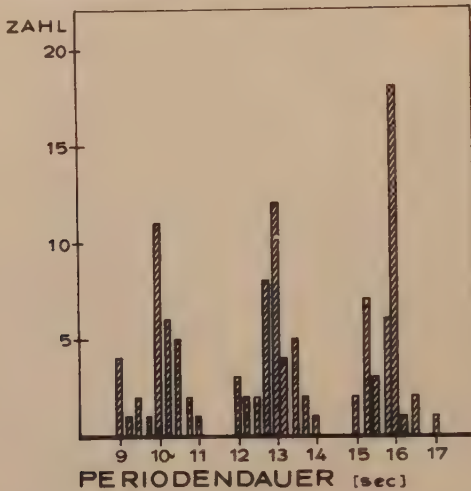


Abb.7: Häufigkeitsverteilungsdiagramm der 10-60 Min. nach der Fütterung gemessenen Perioden der bei der Duodenalperistaltik auftretenden Druckwellen im distalen Choledochus. Ordinate: Zahl der Druckzacken. Abszisse: Perioden. (sec) Werte aus mehreren Kurven.

Mißt man während eines Versuches alle nach dem Fressen auftretenden Flußperioden nacheinander aus und stellt ihre Häufigkeitsverteilung zusammen, so ergibt sich das Bild der Abb.8a. Die Werte stammen ebenfalls aus dem Kurvenverlauf 10 bis 60 Min.nach dem Fressen. Man sieht, daß Perioden im 13-sec Bereich stark überwiegen. Die Sigtaberechnung in diesem Bereich ergibt den niedrigen Wert von nur $\pm 0,06$ (0,48%), bei einem Mittelwert von 12,72. Die Mittelwerte der anderen Bereiche sind: 9,55 und 15,86, der mittlere Abstand also 3,17 bzw. 3,14. Um die prozentuale Häufigkeit der drei Periodenbereiche zu erfahren, sind in Abb.8b die Werte jedes Be -

reiches addiert und für den jeweiligen Mittelwert repräsentativ in Prozent umgerechnet worden. Danach sind Perioden im Bereich von 13 sec mit 75,3% die häufigsten, während die beiden anderen mit je 11,3 bzw. 13,3% beteiligt sind.

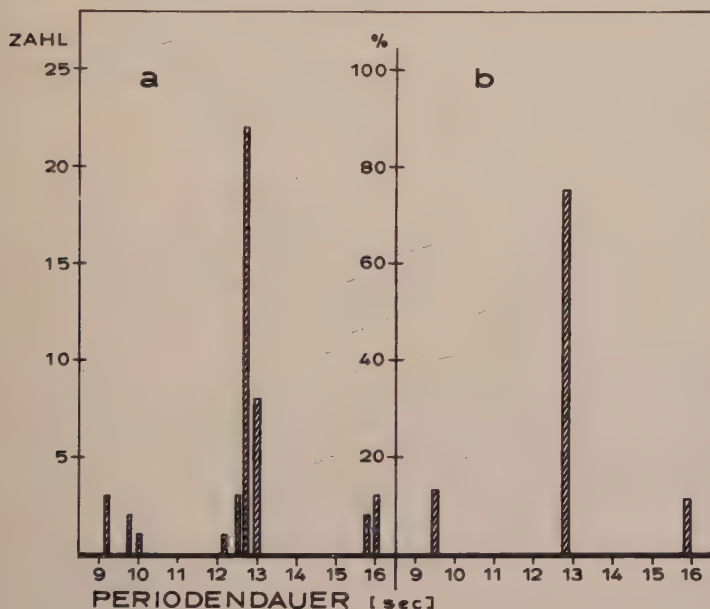


Abb.8a: Wie Abb.7. Werte aus einer einzigen Kurve desselben Hundes.

Abb.8b: Prozentuale Häufigkeit der Periodenbereiche in einer einzigen Kurve.

4-6 Stunden nach dem Fressen ist manchmal eine Verkürzung der Perioden zu beobachten. Bei einem Hund, dessen Periodik nach dem Fressen gewöhnlich bei 9,8, 12,7 und 15,6 sec lag, ist diese jetzt bei 9,3 und 11,8 sec. Was noch auffällt, ist das Unregelmäßigerwerden der Periodik, das sich in den höheren Sigmawerten widerspiegelt. In der Tabelle II sind alle Meßwerte zusammengefaßt. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Differenz der Mittelwerte der Periodenklassen ziemlich konstant ist und einen Wert von ca.3 sec hat. Mißt man den Zeitabstand zwischen den einzelnen Druckzacken einer

Zweier-, Dreier- bzw. Vierergruppe, so kommt man ebenfalls auf 3 sec. Die Abb.9 möge das Gesagte nochmals deutlich illustrieren.

Bei intensivster Tätigkeit wird also die Periodendauer 3 sec.sein. Man trifft auf sie, nur für kurze Zeit, hin und wieder im Kurvenverlauf, oft 3-4 Stunden nach dem Fressen. Der Verlauf der Flußkurve ist entsprechend (Abb.10). Es erfolgt eine deutliche, in dem Kurvenverlauf unter der Null - linie erkennbare Flußbehinderung.

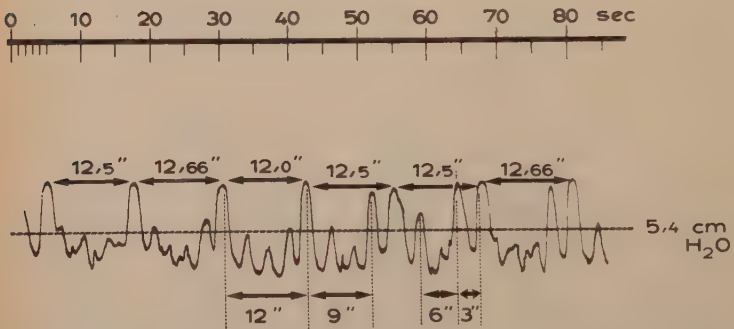


Abb.9: Zeigt, daß die Druckerhöhungen im distalen Choledochus einen Zeitabstand von 3, 6, 9 oder 12 sec haben können (untere Zahlen). Obere Zahlen: Zeitabstände von "korrespondierenden" Punkten.

Tab. II

Zusammenfassung der Messergebnisse
aus den Fluß- und Druckkurven von 3 Hunden

Hund Datum	Zeit nach dem Fressen	Periodenbe- reich (sec)	Zahl der Messungen	Mittelwert d. Perioden- dauer (sec)	Streuung (sec)	0%	Differenz der Mittelwerte (sec)
Waldi 5 versch. Kurven	{ 10-60' 10-60' 10-60'	10	36	9,99	9-11	5,1	2,96 2,85
		13	39	12,95	12-14	3,7	
		16	40	15,80	15-17	2,6	
Waldi 6.6.61	{ 10-60' 10-60' 10-60'	10	6	9,55	9,33-10	-	3,17 3,14
		13	34	12,72	12,44-13	0,48	
		16	5	15,86	15,66-16	-	
Waldi 6.7.61	{ 4 Std. 4 Std. 4 Std.	10	5	9,3	9-10	2,2	2,45
		13	42	11,75	11,33-12,66	0,7	
		13	20	12,85	11,33-14,33	6,0	
Foxy 5.7.61	{ 10-60' 10-60'	10	4	10,29	9,0-11	-	2,85
		13	26	13,14	12,33-13,5	3,23	
Foxy 3.7.61	{ 6 Std. " "	7	12	6,85	6-7,33	5,2	2,95 2,85
		10	15	6,80	9-11	6,0	
		13	25	12,65	11,66-13,66	4,4	
Molly 16.5.61	{ 10-60' " "	7	3	6,5	-	-	3,16 3,24
		10	29	9,66	9-10,5	0,7	
		13	6	12,9	12,5-13	-	

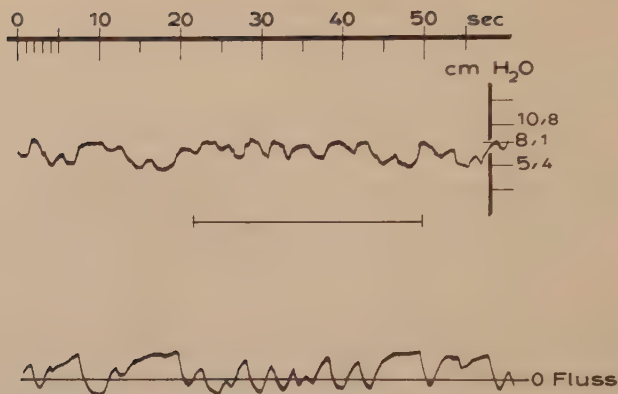


Abb.10: Kurzdauernde intensive Tätigkeit des Duodenum (Periodik: 3,6 bzw. 9 Sek.) mit entsprechender Flußbehinderung (ca.4 Stunden nach Nahrungsaufnahme). Einlaufversuch. Von oben nach unten: Zeit, Druck, Fluß.

Was die Amplitude der Druckzacken betrifft, sind folgende Beobachtungen interessant: Vor dem Fressen sind die Druckzacken nicht zu erkennen. Dafür ist das Druckniveau hoch. Mißt man zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Fressen, indem man das Zulaufsystem immer wieder neu füllt, dann den Zulauf absperrt und nun die Druckmessungen in diesem abgeschlossenen System registriert, so stellt man fest, daß die Amplitude der Druckzacken mit dem zeitlichen Abstand von der Nahrungsaufnahme immer größer wird. (S.Tab.III). Dabei bleiben jedoch die Werte der Druckamplitudenmaxima konstant, während die Fußpunkte immer weiter absinken, d.h. daß die Erschlaffung zwischen den Kontraktionen größer wird (Absinken der Grundwiderstandswerte). Anders ausgedrückt, könnte man aus diesem Befund schließen, daß die Verkürzung bei den Kontraktionen immer größer wird, während die Endverkürzung gleich bleibt (konstante Druckmaxima!) und der Tonus absinkt (Fußpunkte).

Zeit nach dem Fressen (Min.)	Vor	5	30	60
Größter Druckgipfel (mm H ₂ O)	162	162	162	162
Mittleres Fußpunktniveau (mm H ₂ O)	78	60	15	15

Tabelle III

Druckamplitude im distalen Choledochus von Hunden vor und nach Nahrungsaufnahme. Druckmessung bei stehender Flüssigkeitssäule im Choledochus.

Wenn man über längere Zeit Druckkurven, wie hier ohne Fluß schreibt, und dabei durch Erhöhung der Zeitkonstante des an die Drucksonde angeschlossenen Verstärkers die bisher beschriebenen Druckzacken weitgehend dämpft, kommt noch eine weitere Periodik mit einer Periodendauer von 1-2 Minuten zum Vorschein, d.h. die Druckkurve hebt und senkt sich sanft in "Wellenlängen" von 1-2 Minuten.

Zum Abschluß sei noch eine Einzelbeobachtung erwähnt. Zwei ccm einer 25% Lösung von Magnesiumsulfat in den distalen Choledochusschenkel eingeführt, haben ein ähnliches Flußverhalten herbeigeführt, wie es die Abb.6 nach Nahrungsaufnahme zeigt. Der Hund war hierfür nüchtern.

Die Abb. 11 zeigt endlich, daß sich der Kurvenverlauf bei geschlossener Schlinge - beim normalen Gallefluß also - nicht wesentlich von dem bei Einlaufversuchen unterscheidet.

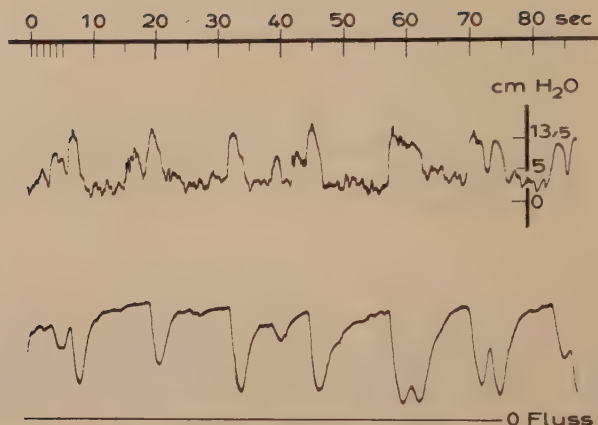


Abb. 11: Druck- und Flußmessung in der geschlossenen Schlinge bei normalem Gallefluß etwa 20 Minuten nach der Nahrungsaufnahme. Von oben nach unten: Zeitmarkierung, Druckkurve, Flußkurve.

Diskussion

Bei der Diskussion unserer Ergebnisse sollen zunächst die Grundwiderstandswerte erörtert werden. Die ersten Messungen dieser Art finden sich in den ersten Arbeiten von Oddi persönlich (1888). Er kommt mit Hilfe eines Quecksilber-Manometers bei kurarisierten, künstlich beatmeten Hunden auf Werte von 40-50 mm Hg. (675 mm Wasser), indem er am aufgeschnittenen Darm den Auftritt von Quecksilber durch die Papille direkt beobachtet hat. Es ist kein Wunder, daß er unter solch unphysiologischen Bedingungen zu diesen extrem hohen Werten gekommen ist. Spätere Untersucher wie McMaster und Elman und Rous und McMaster (1921 und 1926) berichten an intakten Hunden mit Choledochusschlinge über Nüchternwerte des Grundwiderstandes von 200-300 mm Wasser. Außerdem ist von diesen Autoren auch bereits der Druckabfall nach dem Fressen beschrieben worden. Die hier mitgeteilten Ergebnisse bestä-

tigten diese Beobachtungen der genannten Autoren und ergänzen sie insofern, als jetzt eine fortlaufende Registrierung der Druck- und Stromwerte benutzt worden ist, die genauere Aussagen über den zeitlichen Ablauf zuläßt. Wie bereits im Ergebnisteil angedeutet, möchten wir die gemessenen Grundwiderstandswerte und ihre Änderungen in Abhängigkeit des Ernährungszustandes der Tiere als Ausdruck des tonischen Kontraktionszustandes der glatten Muskulatur am Choledochusendstück deuten. Wir glauben, daß dies gerechtfertigt ist, weil auch die Änderungen dieses Grundwiderstandes relativ langsam vor sich gehen, jedenfalls eine Größenordnung langsamer als die Kontraktionen der glatten Muskulatur, deren Wirkungen in der Flußperiodik ebenfalls vorliegen und analysiert worden sind.

Die Modulation des Gallenflusses durch rhythmisch wiederkehrende Kontraktionen am Choledochusendstück ist bereits 1894 in den Versuchen von Doyon an kurarisierten, künstlich beatmeten Hunden und Katzen erwähnt worden, ohne Angaben von Periodendauern oder Frequenzen. Auch Burget 1925 und Lueth (1931), die sich mit der Wechselbeziehung von intraduodenalem Druck und Gallenfluß beschäftigen, haben einen rhythmisch unterbrochenen Abfluß von Flüssigkeit in das Duodenum festgestellt, jedoch auch keine weitere zeitliche Analyse dieser Rhythmik vorgenommen. Haberich (1960) hat an intakten Kaninchen mit Choledochusschlinge gleichzeitig Druck und Fluß registriert und dabei insbesondere den Gallenfluß modulierende Rhythmen verschiedener Frequenz gefunden und beschrieben. Die Kaninchen haben fast immer eine Flußperiodik mit einer Periodendauer von etwa 15 sec (4 Kontraktionen pro Min.), die von Haberich auf die Transportperistaltik zurückgeführt wird. Die Flußperioden selbst sind bei Kaninchen mehr oder weniger stark moduliert durch einen Rhythmus höherer Frequenz (18-24 Kontraktionen pro Min.), deren Zusammenhang mit der sogenannten Mischperistaltik durch Ballonsondenversuche wahrscheinlich gemacht worden ist. Auch der Minutenrhythmus ist in der erwähnten Arbeit für das Kaninchen beschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß prinzipiell auch beim Hunde der Gallenabfluß in das Duodenum rhythmisch erfolgt. Hin -

sichtlich der Ernährungsweise und damit der Verdauungstätigkeit können natürlich Hund und Kaninchen nicht verglichen werden. Das Kaninchen ist bekanntlich Pflanzenfresser und praktisch, wie alle Pflanzenfresser, nie nüchtern, während der Hund als vorwiegender Fleischfresser immer nur in bestimmten Zeitabständen Fressen erhält. Die vorliegenden Druck- und Flußkurven beim Hunde nach dem Fressen sind jedoch den entsprechenden Kurven von Kaninchen sehr ähnlich. Auch hier gibt es eine Frequenz, die vorzugsweise auftritt. Sie hat eine Periodendauer von etwa 13 sec. Sie entspricht wahr - scheinlich der 15-sec-Periodik beim Kaninchen. Auch beim Hunde dürfte diese Periodik auf die Transportperistaltik zurückzuführen sein. In einem Einzelversuch haben wir nämlich, unter Beobachtung vor dem Röntgenschild, ein Gallenkontrastmittel (Biligradin) in den distalen Choledochusschenkel injiziert und die deutlich erkennbaren Portionen dieses schattengebenden Mittels im Duodenum und anschließendem Dünndarm mit der Stoppuhr verfolgt. Dabei zeigt sich, daß in Abständen von etwa 13 sec jeweils die Portion weitergeschoben wird. Die in den Flußkurven vorhandenen Rhythmen höherer Frequenz haben eine Periodendauer von etwa 3 sec. Das entspricht einer Frequenz von 20 Kontraktionen in der Minute und würde größenordnungsmäßig ebenfalls mit der für das Kaninchen gefundenen Frequenz für die Mischperistaltik (18-24 Kontraktionen pro Min.) übereinstimmen. Der Zusammenhang dieser Periodik mit einer Mischperistaltik kann jedoch durch die vorliegenden Ergebnisse und die Art ihrer Ausführung nicht bewiesen werden. Auch Hukuhara (1937), der die Darmbewegungen beim Kaninchen durch ein Bauchfenster nach der Methode von Katsch gefilmt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß neben peristaltischen Kontraktionen von Zeitabständen von 13-19 sec auch solche in Zweier- und Dreiergruppen auftreten, mit einem zeitlichen Abstand von 2,5 - 3,5 sec. In neuerer Zeit haben P. Bass et al. (1961), wie früher Milton und Armstrong, elektrische Potentiale vom Duodenum des Hundes abgeleitet. Hiernach gibt es einen streng periodischen Rhythmus, der als Basic Electrical Rhythm (BER) bezeichnet wird und dessen Periodendauer im Mittel 3,2 sec beträgt. Immer am gleichen Kurvenpunkt der Einzeler -

hebungen des BER treten "Spikes" auf. Bei einer gleichzeitigen Registrierung des intraduodenalen Druckes über Ballonsonden sind diese Spikes stets mit einem Druckanstieg gekoppelt. Die Druckkurven in der Arbeit von Bass sind unseren gedämpften Druckkurven (z.B. in Abb.10) äußerst ähnlich.

Bei dieser Ähnlichkeit im zeitlichen Ablauf der verschiedenen Kontraktionsformen am Duodenum und dem zeitlichen Ablauf des Gallenflusses drängt sich natürlich die Frage auf, ob der Gallenabfluß in den Darm mehr oder weniger passiv durch die Duodenalmotorik diktiert wird, oder ob der zweifellos anatomisch vorhandenen Eigenmuskulatur der Pars intramuralis und der Papilla duodeni eine selbsttätige Motorik in diesem Zusammenhange zukommt. Wenn man bei einer Laparotomie die Papillengegend beobachtet, so kann man immer wieder feststellen, daß sie durch Kontraktionswellen aus der Umgebung, die auf sie zuwandern, mit ergriffen wird und sich dann eigens kontrahiert. Auch Kontraktionswellen, die durch Kneifen oder durch Schneiden in der weiteren Umgebung der Papille erzeugt werden, führen mit entsprechender Latenzzeit zu einer entsprechenden Kontraktion oder einem länger dauernden Spasmus der Papille selbst. Nach diesen Beobachtungen kann also die Muskulatur des Choledochusendstücks zweifellos durch Erregungsvorgänge, die in der benachbarten Duodenalmuskulatur ablaufen, ebenfalls erregt werden. Das ist auch anatomisch ohne weiteres einleuchtend, weil sowohl aus der Ring- als auch von der Längsmuskelschicht des Duodenums viele Muskelfasern unmittelbar in die Längs- und Ringmuskulatur der Pars intramuralis choledochi und Papilla duodeni einmünden. Wir möchten deshalb glauben, daß dieser bereits morphologisch klaren Verknüpfung auch eine funktionelle Vereinigung entspricht. Auch vom teleologischen Standpunkt aus würde natürlich eine solche funktionelle Verbindung der Motorik im Duodenum und am Choledochusendstück unter normalen Bedingungen sehr sinnvoll erscheinen. Ob es darüber hinaus noch spezielle nervöse Einflüsse gibt, die sich nur an der Muskulatur des Choledochusendstücks auswirken, läßt sich an Hand der vorliegenden Messungen nicht entscheiden. So hat bereits Oddi (1888) und später (1894) auf Grund seiner Reizversuche an

Nerven, die er mit Messungen des Sphincterwiderstandes verbunden hat, ein Rückenmarkszentrum bei L_1 für den nach ihm benannten Sphincter gefordert. Diese alten Versuche Oddi's und unseres Wissens bis heute nie wiederholt worden. Auch die Hypothese Meltzers (1917) und seiner Anhänger (Lyon, Stepp usw.) über eine Anwendung des Gesetzes von der reziproken Innervation nach Sherrington auf die Gallenwege - Sphincter Oddi und Gallenblase - hat in der Folgezeit manche Befürworter und Gegner gefunden. Aber auch hier fehlen unseres Erachtens bis heute entsprechende Versuche unter einwandfreien physiologischen Bedingungen.

Schließlich lassen sich aus unseren Ergebnissen noch gewisse Beziehungen zwischen dem Tonus und der Kontraktion bei der glatten Muskulatur erörtern. Die Meßwerte unserer Tabelle III, wo nach dem Fressen trotz absinkendem Grundwiderstand der maximale Druck konstant bleibt, lassen darauf schließen, daß mit absinkendem Tonus die Verkürzungen der Muskelfasern bei der Kontraktion größer werden, während ihre maximale Kraft konstant bleibt. Dieses Verhalten hat eine große Ähnlichkeit mit der Tätigkeit des Herzens bei verschiedenen enddiastolischen Füllungen des Ventrikels.

Es mag auf den ersten Blick überraschend erscheinen, daß man mit Hilfe der bei dieser Arbeit benutzten Infusionstechnik eine so weitgehende Analyse des Tonus und der verschiedenen Kontraktionsformen am Duodenum durchführen kann. Wir glauben jedoch, daß gerade die Messung des Einflußwiderstandes am natürlicherweise vorhandenen Choledochusendstück besonders geeignet ist, um die motorischen Vorgänge am Duodenum zu erfassen, da diese Einmündung des Gallengangs in den Darm praktisch wie eine "lokale Meßsonde" aufgefaßt werden kann, deren Tätigkeit ganz getreu die Erregungsvorgänge "registriert", die in der Zeit an ihr vorüber laufen.

Abschließend sei noch erwähnt, daß der hier aufgedeckte maximale Grundrhythmus mit einer Periodendauer von etwa 3 sec eine interessante Parallele beim Kreislauf hat. Koepchen (1962) hat jüngst die rhythmischen Blutdruckschwankungen einer Analyse unterworfen und kommt hier ebenfalls zu einem Grundrhythmus mit einer Periodendauer von etwa 3 sec. Man kann da-

her ganz allgemein vermuten, daß diese Periodendauer von 3 sec dem "Grundrhythmus der glatten Muskulatur" entspricht.

Zusammenfassung:

- (1) Es wird das Anlegen einer permanenten Choledochus - schlinge am Hunde und eine Anordnung beschrieben, mit der Druck- und Flußänderungen während einer Infusion von Ringerlösung durch den distalen Choledochus ins Duodenum gemessen werden können. Alle Versuche werden an intakten, nicht narkotisierten Tieren vorgenommen.
- (2) Derjenige Flüssigkeitsdruck, bei dem gerade ein geringer Einfluß in den Darm erfolgt, charakterisiert den "Grundwiderstandswert" des Choledochusendstückes und entspricht dem Tonus des Darmes. Bei Nüchternheit beträgt er im Mittel 137 mm Wasser und sinkt nach dem Fressen für mehrere Stunden auf Werte im Mittel von 63 mm Wasser ab.
- (3) Bei Einfließen der Ringerlösung schwanken Druck und Fluß im Rhythmus mehrfach überlagerter Frequenzen verschiedener Periodendauer. Neben mehr oder weniger raschen Schwankungen im Rhythmus der Atmung führt eine zeitliche Analyse zu dem Ergebnis, daß bei Verdauungstätigkeit eine Periodendauer von ca. 13 sec am häufigsten ist. Sie entspricht dem Rhythmus der Transportperistaltik. Der ihr überlagerte Rhythmus hat eine Periodendauer von ca. 3 sec. Diese Kontraktionen entsprechen wahrscheinlich der Mischperistaltik des Darmes und stellen eine Art "Grundrhythmus der glatten Muskulatur" dar. Alle auftretenden Periodenlängen sind ganzzahlige Vielfache dieser Grundperiodendauer.
- (4) Bei absinkendem Tonus der Papilla duodeni werden die Kontraktionen größer, wobei jedoch die maximale Kraft konstant bleibt.
- (5) Wird der Druck und Fluß von Galle an der geschlossenen Schlinge gemessen, so kommt man praktisch zu dem gleichen Ergebnis.

Literatur:

- Armstrong, H.I.O., Milton and Smith: Electropotential Changes of the Small Intestine. J.Physiol. 131, 147 (1956).
- Bass, P., C.F.Code and E.H.Lambert: Motor and electric activity of the duodenum. Amer.J.Physiol. 201, 287-91 (1961).
- Blond, K.: Wandlungen in der Lehre von der Funktion der Gallenwege. Arch.klin.Chir.170,597-647 (1932).
- Burget, E.G.: The regulation of the flow of bile. Amer. J.Physiol. 74, 583-89 (1925).
- Catel, : Normale und pathologische Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal. Georg Thieme Verlag, Leipzig (1936).
- Doyon, M.: Mouvements spontanés des voies biliaires. Arch.de physiol.5, 710 (1893).
- Haberich, F.J.u.G.Wittke: Messende Beobachtungen ü.d. Gallenabfluß beim Kaninchen. Pflüg.Arch.270,547 (1960).
- Higgins, G.M. and F.C.Mann: A physiologic and anatomic consideration of the sphincteric mechanism of the choledochus. Anat.record 35, 13 (1927).
- Hukuhara, T.: Beiträge zur Physiologie der Bewegungen des Duodenums. Pflüg.Arch.238,124 (1937).
- Lueth, H.C.: Studies on the flow of bile into the duodenum and the existence of a sphincter of Oddi. Amer.J.Physiol. 99, 237-52 (1931).
- Lützens, U.: Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Vogel-Verlag, Leipzig 1926.
- Lyon, B.B.V.: Diagnosis and treatment of disease of gallbladder and biliary ducts. J.Amer.med.Ass. 73,980 (1919).
- McMaster, Ph.D. and R.Elman: On the expulsion of bile by the gallbladder and a reciprocal relationship with the sphincter activity. Stud.fr.the Rockefeller Inst.f.med.res. 59,23 (1927); J.expt.med. 44,173 (1926).
- Meltzer, J.: The disturbances of the law of contrary innervation.... Amer.J.med.sc.153, No 4,p. 469 (1917).

Milton, G.W. and Smith: The Pacemaking area of the Duodenum. J.Physiol. 132, 100 (1956).

Oddi, R.: Sulla tonicita dello sfintere del coledoco Arch.per le sc.med.Torino 12, 333 (1888).

Oddi, R.: Sul centro spinale dello sfintere del coledoco.Lo Sperimentale Giornale Medico Sezione Biologica 1, 180 (1894).

Schneller, F.: Zur Physiologie der Dünndarmbewegungen. Pflüg.Arch.209,177 (1925).

Schreiber, H.: Der Muskelapparat des duodenalen Chole-
dochusendes (Papilla Vateri) beim Menschen.
Arch.f.klin.Chir.206 (1944).

Stepp, W. & G.Döttmann: Über die Gewinnung von Gallenblasen-
inhalt mittels der Duodenalsonde. Klin.Wschr.2,
1587 (1923).

Lebenslauf

Als Sohn des Dr.phil.Mohammad A.Aziz und seiner Ehefrau, einer gebürtigen Deutschen, am 1.10.1932 in Indien geboren, wurde ich 1939 eingeschult. Nach dreijährigem Besuch einer indischen Grundschule in Aligarh bei Delhi kam ich zur englischsprachigen Internatsschule, in Mussorie, einer sogenannten "hillstation", in den Himalayas. Diese besuchte ich bis zur 10.Klasse.

1951 übersiedelte ich nach England mit dem Ziele eines ordentlichen Studiums an einer europäischen Hochschule. Nach einjähriger Ausbildung an dem Birmingham Central Technical College erwarb ich das "General Certificate at Advanced Level" (dem Abitur gleichwertig). Es folgte nun eine 1 1/2-jährige Periode der sozialen und geistigen Vorbereitung für das Medizinstudium, während derer ich als Krankenpfleger in London arbeitete.

April 1954 wurde ich an der Freien Universität Berlin angenommen, bestand im Winter 1956/57 das Physicum und im Winter 1959/60 das medizinische Staatsexamen. Die zweijährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich ebenfalls in Berlin, u.a. im Physiologischen Institut der Freien Universität, wo ich die vorliegende experimentelle Arbeit durchführte.

Meine im September 1960 erfolgte Heirat verhalf mir zum vorzeitigen Erwerb der deutschen Staatsangehörigkeit und damit (Juli 1962) zur Approbation als Arzt.

